

Einfluß exogener Oestrogene auf die Serumgonadotropine in der Postmenopause

Eine Untersuchung der Hypophysenreaktion
mit LH-Releasing-Hormon

von

ELKE WOPFNER, geb. Claußen
aus Sichelberg/Ostpr.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546228_0072

Aus der Klinik für Frauenheilkunde mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. K. G. Ober

Einfluß exogener Oestrogene auf die Serumgonadotropine in der Postmenopause

Eine Untersuchung der Hypophysenreaktion
mit LH-Releasing-Hormon

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

dem

Fachbereich Medizin

der

Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

ELKE WOPFNER, geb. Claußen

aus Sichelberg/Ostpr.

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. K.-G. Ober

Tar der mündlichen Prüfung: 19. Januar 1976

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Material und Methode	6
Ergebnisse	11
Diskussion	19
Zusammenfassung	23
Literaturverzeichnis	26

DANKSAGUNG

Für die Überlassung des Themas möchte ich meinen Dank Herrn Professor Dr. med. K.G. O b e r , Direktor der Universitäts-Frauenklinik Erlangen-Nürnberg aussprechen.

Herrn Dr. med. H. B e c k e r , der mir bei der Abfassung der Arbeit mit Rat zur Seite stand, danke ich auch für die Unterstützung bei den radioimmunologischen Hormonbestimmungen in seinem Labor.

EINLEITUNG

In der Postmenopause finden sich durch den fehlenden Feedback der ausgefallenen Ovarialhormone im Regelkreis Hypothalamus-Hypophyse-Ovar erhöhte FSH- und LH-Spiegel im Plasma.

Bereits 1932 postulierten HOHLWEG, W. und JUNKMANN, K. (22) anhand tierexperimenteller Ergebnisse für die Steuerung der Keimdrüsentätigkeit einen direkten Funktionskreislauf zwischen einem vermuteten Sexualzentrum des ZNS, Hypophyse und Ovar.

Ebenso wie 1937 FEVOLD et. al. (13) vermuteten sie einen stimulierenden Einfluß der Ovarialhormone auf die hypophysäre Hormonausschüttung.

MOORE und PRICE (36) sowie MEYER et. al. (33) glaubten dagegen zu der Zeit an ein enges System zwischen Hypophyse und Ovarien, in dem sich die Ovarialhormone negativ auf die Hypophysenhormonausschüttung auswirkten.

1955 formulierte G.W. HARRIS (21) die sogenannte neurovaskuläre Theorie. Die morphologische Grundlage für den humoral regulierenden Einfluß des Hypothalamus war durch die Existenz der portalen Gefäße, die die Eminentia medialis und die Adenohypophyse verbinden, schon bekannt.

Zahlreiche experimentelle Untersuchungen (3, 9, 10, 15, 24, 25, 28, 31, 32, 42) konnten im Laufe der Zeit ein Sexualzentrum im Hypothalamus nachweisen. Ein dabei offensichtlicher negativer Rückkopplungseffekt der Ovarialhormone wurde von RAMIREZ et. al. (42), BOGDANOVE (3), PALKA et. al. (41) sowie KANEMATSU und SAWYER (25)

mit seinem Angriffspunkt auf die Hypophyse gelegt, von ANTUNEZ-RODRIGUES und MC CANN (1), FAURE et. al. (12), MOTTA et. al. (37) auf den Hypothalamus.

Seit Klärung der chemischen Struktur des hypothalamischen LH-RH im Juni 1971 durch SCHALLY und Mitarbeiter und seiner Synthese einige Wochen später ist eine funktionelle Trennung beider Zentren möglich.

Normann FLEISCHER und Roger GUILLEMIN (14) meinten 1972, daß der oestrogenvermittelte Feedback primär die Produktion und /oder Sekretion von LH-RH verhindern müsse, da auch unter Oestrogenen nach LH-RH-Verabreichung eine vermehrte Produktion von LH und FSH zu verzeichnen war.

Ergebnisse aus dem Arbeitskreis um SCHALLY und ARIMURA (2) ließen vermuten, daß Oestrogene die Ansprechbarkeit der Hypophyse auf LH-RH erhöhen mögen. Dies wäre übereinstimmend mit der Aussage von WEICK (47), der eine Erniedrigung der Reizschwelle der Hypophyse für LH-RH annahm.

Seitdem es möglich ist, durch radioimmunologische Bestimmungsmethoden aus geringen Serummengen aktuelle Bestimmungen von LH und FSH durchzuführen (11, 16, 18, 34, 35, 40, 44), liegen zahlreiche Untersuchungsergebnisse über den Wirkungsmechanismus des Hypothalamus-Hypophysensystems in seiner Gesamtheit auch unter Hormonmedikation in der Postmenopause vor.

BUCHHOLZ (4, 5) beleuchtete den negativen Rückkopplungsmechanismus von Ovarialsteroiden auf die "gonadotrope

Gesamtaktivität" sowohl in der Geschlechtsreife wie in der Postmenopause.

1967 wiesen ODELL und Mitarbeiter (40) eine Senkung der Gonadotropine nach kontinuierlicher Gabe von Aethinyl-Oestradiol in der Postmenopause nach. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen 1970 NILLIUS und WIDE (38) nach i.V.-Gabe von 17 Betaoestradiol und VANDE WIELE und Mitarbeiter (46) nach Oestradiolinfusionen über zwei Tage, 1971 TSAI und YEN (45) mit Kurzzeitinfusionen und 1972 NOCKE, W. und LEYENDECKER, G. (39) unter kontinuierlicher täglicher Applikation von Aethinyl-Oestradiol. F.-J. CZYGAN und Mitarbeiter (7, 8) fanden einen negativen Feedback auf die LH- und FSH-Produktion nach einmaliger Gabe von Oestradiolbenzoat und Aethinyl-oestradiol sowie nach Mestranol verschiedener Dosierung.

Etwas abweichend standen die Resultate, die YEN und TSAI (50) mit einer über 5 bis 8 Tage protrahierten Aethinyloestradiolgabe erreichten. Sie sahen am 3. oder 4. Tag eine Periode erhöhter LH-Ausschüttung.

FRANCHIMONT (17) verzeichnete nach 20-tägiger Gabe von 20 µg Aethinyloestradiol/die oral ebenfalls einen Anstieg der Plasma-LH-Werte über den Ausgangswert.

F.C. CZYGAN (8) untersuchte an postmenopausalen Frauen auch die Reaktion bei unterschiedlicher Dosierung verschiedener Oestrogene und fand eine Dosisabhängigkeit lediglich auf die Dauer der Depression, nicht auf die Quantität des Effektes. Bei ihm war der Hemmeffekt auf das FSH verlängert gegenüber dem auf das LH, was er, sich auf YEN und Mitarbeiter beziehend(48, 49), auf

unterschiedliche Halbwertzeiten beider Hormone zurückführte.

An der Erlanger Universitäts-Frauenklinik wurden nun bei Frauen, bei denen eine Oestrogenapplikation bereits Wochen vorausging, ebenfalls wiederum niedrige Werte von LH gefunden, so daß sich neben der direkten Hemmwirkung der Oestrogene auf die gonadotropen Hormone eine komplexere zentrale Reaktion vermuten ließ.

Das Ziel dieser Untersuchung war es, diesen Langzeiteffekt zu beleuchten, wobei durch Verabreichung des hypophysären LH-RH gleichzeitig eine Differenzierung der zentralen Reaktion versucht werden sollte.

MATERIAL UND METHODE

Die Untersuchungen wurden an 5 Frauen in der Postmenopause durchgeführt.

Ihr Alter betrug im einzelnen 62 Jahre, 63 Jahre, 64 Jahre, 67 Jahre, 83 Jahre.

Dabei lag die Menopause jeweils 22, 9, 11, 21, 31 Jahre zurück.

Nach Bestimmung der natürlicherweise vorliegenden Gonadotropinspiegel wurde bei allen Frauen eine Belastung mit 25 µg synthetischem LH-RH der Firma HOECHST durchgeführt. Es folgten tägliche Kontrollen der FSH- und LH-Werte. Danach erhielten alle Frauen über 5 Tage jeweils 5 mg Oestradiolbenzoat i.m. verabreicht.

Zwei Frauen (62 Jahre, 67 Jahre) wurden nun bereits 56 Stunden nach der letzten Oestrogeninjektion erneut mit 25 µg LH-RH stimuliert, um ein Ansprechen der Hypophyse trotz erwarteter Oestrogenblockade des Hypothalamus zu zeigen. Nach weiteren täglichen Kontrollen der Hypophysenhormone folgte abschließend 20 Tage nach der letzten Oestrogeninjektion eine dritte Verabreichung von 25 µg LH-RH.

Bei den übrigen Frauen wurde ebenfalls als Ausgangswert eine Belastung mit 25 µg LH-RH ohne Oestrogeneinfluß und die folgenden Untersuchungen jeweils 10, 7, 12 Tage später und noch einmal 18 bzw. einmal sogar 47 Tage nach der letzten Oestrogeninjektion durchgeführt.

Technisch wurde dabei im einzelnen so vorgegangen, daß durch eine intravenöse Plastikkanüle nach Entnahme des Leerwertes das Hormon injiziert und dann folgend nach 3, 10, 20, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten Blut entnommen wurde. Hiervon wurde das Serum abpipetiert und bis zur Gonadotropinbestimmung in getrennten Plastikbehältern auf minus 20⁰ eingefroren.

RADIOIMMUNOASSAY FÜR LH UND FSH

Das luteinisierende Hormon LH und das follikelstimulierende Hormon FSH wurden radioimmunologisch nach der Doppelantikörper-Solid-Phasen-Methode nach FRANCHIMONT (18) bestimmt.

Die Bestimmungen wurden in Doppelreihen vorgenommen. Bezogen auf den LER 907 Standard entsprach bei uns 1 Nanogramm LH 66 Nanogramm LH des Standards von LER 907 und 1 Nanogramm FSH 169 Nanogramm FSH des Standards LER 907.

ERGEBNISSE

Bei allen 5 untersuchten Frauen, bei denen vor jeder medikamentösen Behandlung eine Untersuchung zur Erfassung des Hormonhaushaltes durchgeführt wurde, zeigten sich die üblicherweise erhöhten Ausgangswerte der Gonadotropine, wobei das FSH deutlich über den Werten des LH's lag.

Nach Injektion von 25 μ g LH-RH konnte ein überschießender Anstieg des LH wie auch des FSH festgestellt werden. Das Maximum lag zum Teil verzögert, zwischen 30 und 45 Minuten. Der Abfall, sowohl von FSH wie auch von LH, war ebenfalls deutlich verzögert.

Nach dieser Testung wurden Einzelwerte der Gonadotropine bestimmt, wobei ein weiteres Absinken festzustellen war.

Wurde nun über 5 Tage je 5 mg Oestradiolbenzoat verabreicht, war ein weiteres Absinken der Gonadotropine zu registrieren. Nach den Injektionen konnten Werte gemessen werden, die beim LH denen einer Frau im geschlechtsreifen Alter entsprachen, beim FSH hingegen noch denen einer Frau im Klimakterium.

Testete man nun zwei Tage nach der letzten Oestrogen-gabe die Reaktion auf LH-RH (62 Jahre, 69 Jahre), so wurde deutlich, daß zwar im Kreislauf ausreichend Oestrogene vorhanden waren, um die Ausgangswerte niedrig zu halten, eine dynamische Wirkung, die durch LH-RH hervorgerufen wurde, jedoch nicht bremsen konnten.

Einmal (67 Jahre) stieg die Verlaufskurve so an, daß

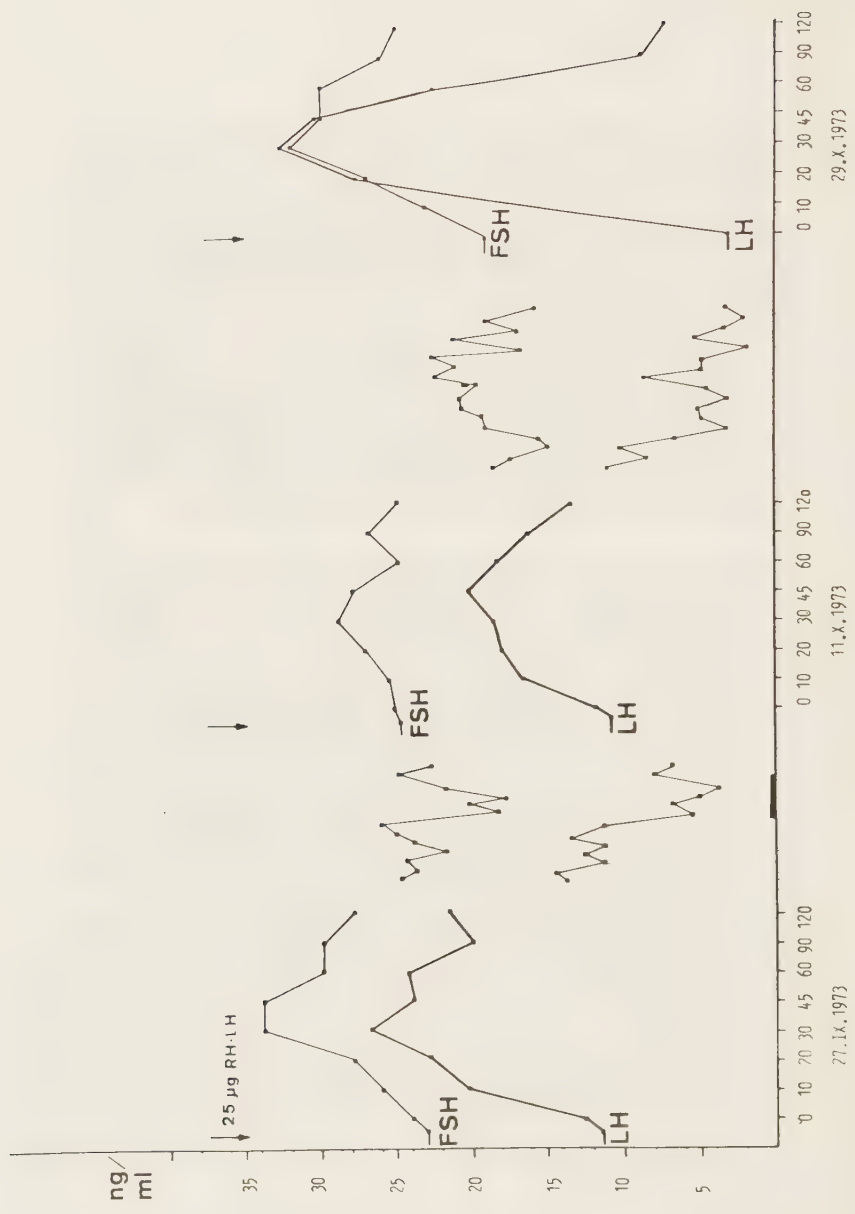
auch nach 2 Stunden noch kein Abfall verzeichnet werden konnte.

Bei den anderen 3 Frauen wurde eine Stimulierung der Hypophyse mit dem Releasingfaktor 7, 10, 13 Tage nach der letzten Oestrogengabe durchgeführt. Hierbei zeigte sich ebenfalls eine gegenüber der ersten Stimulierung deutlich unterschiedliche Reaktion. Die Ausgangswerte von LH und FSH waren noch eindeutig niedriger als vor der Oestrogenbehandlung. Die Ansprechbarkeit der Hypophyse erschien herabgesetzt und nicht mehr so überschießend wie vor der Oestrogenbehandlung.

Die in der Folgezeit bestimmten Einzelwerte zeigten bei allen Frauen ein deutliches Absinken des luteinisierenden Hormons. Es sank jedesmal in einen Bereich, der geschlechtsreifen Frauen entsprach. Auffallend war zudem, daß das follikelstimulierende Hormon wieder anstieg und im Bereich der Menopausewerte lag.

Führte man jetzt eine Stimulierung der Gonadotropine mit Hilfe des Releasingfaktors durch, so sah man beim LH eine Reaktion, wie sie typisch ist, für eine Frau im geschlechtsreifen Alter. Das FSH zeigte in allen Fällen eine Menopausenreaktion (siehe Abb. 1 - 5).

62 J
(MP:40J)



5.X.73 - 9.X.73 je 5mg Oestradiolbenzoat

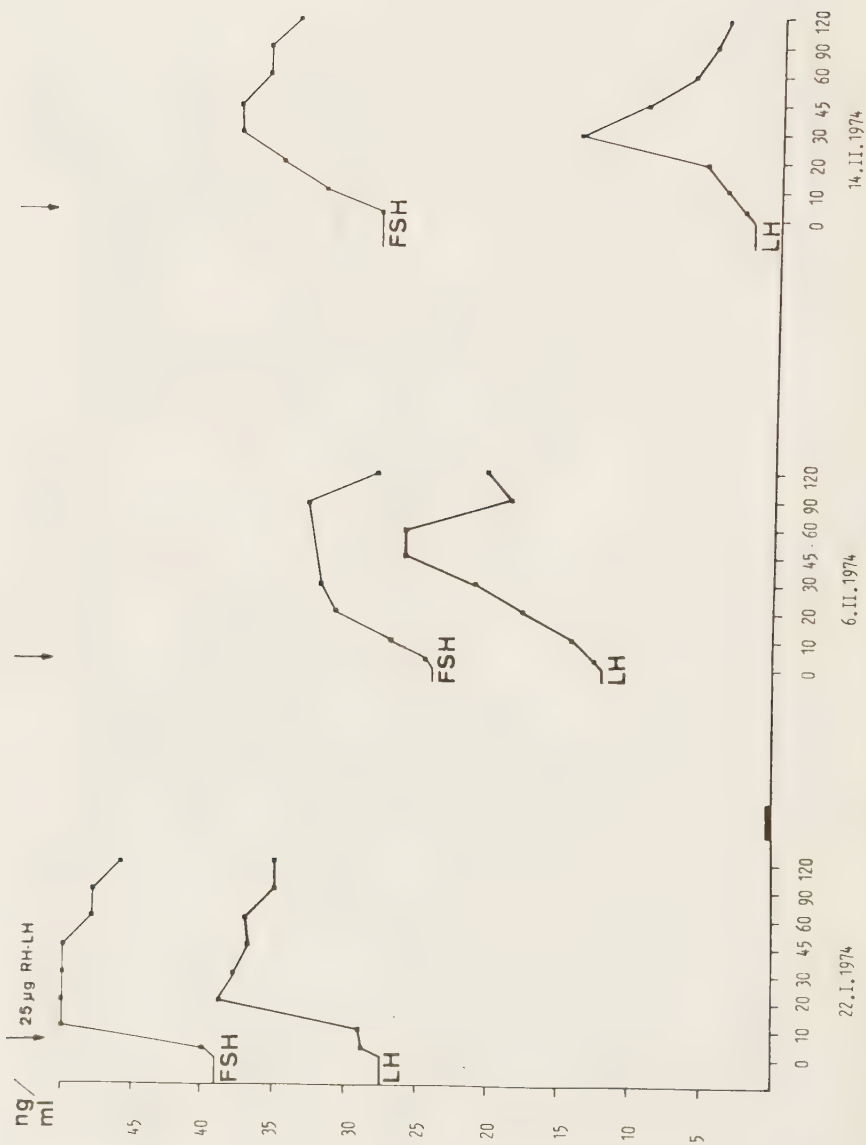
ng/ml

671

(MP: 46 J)



5.X.73 - 9.X.73 je 5mg Oestradiolbenzoat



23.I.1974 - 27.I.1974 je 5mg Oestradiolbenzoat

22.I.1974

6.II.1974

14.II.1974

ng/
ml

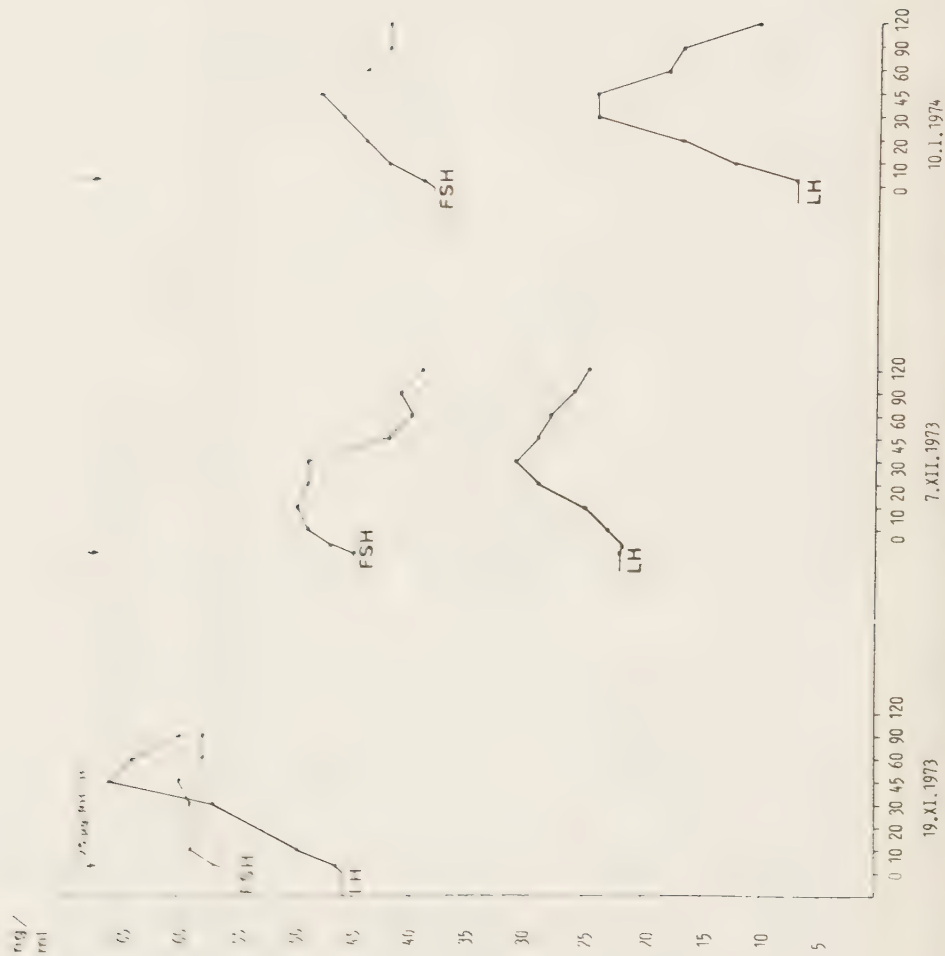
83 J

(MP:52J)



20.XII.73 - 24.XII.73 je 5mg Oestradiolbenzoat

63 J
(MAP: 54 J)



20.XI.73 = 24.XI.1973 19 5mg Oestradiol/bentrol

19.XI.1973

7.XII.1973

10.I.1974

DISKUSSION

Aus früheren Untersuchungen ist bekannt, daß ein Rückkopplungsmechanismus zwischen den Geschlechtshormonen der Peripherie und denen des ZNS besteht. Das Angebot von Oestrogenen wird mit einer Reduktion der Gonadotropinausschüttung durch die Hypophyse beantwortet.

Wenn auch die Fallzahl dieser Studie nur gering war, so zeigte sich doch aufgrund der einheitlichen Reaktion eine deutliche Tendenz, daß auch hier nach Oestrogengabe beide Gonadotropine, das LH und das FSH, zunächst absanken.

Das FSH stieg dann nach einiger Zeit, nachdem das Oestrogen eliminiert war, wieder in die Bereiche der Menopausennormalwerte.

Das LH blieb unerwartet in niedrigen Bereichen. Die Belastung der Hypophyse mit synthetischem Releasingfaktor brachte für das FSH keine neuen Aufschlüsse.

Neu war an unseren Untersuchungen, daß sich das LH über den ganzen Zeitraum der Untersuchung, d.h. einmal bis zu 47 Tagen nach der hoch dosierten Oestrogenverabreichung in einem Bereich hielt, der einer geschlechtsreifen Frau entsprach. Auch die Reaktionsart der Hypophyse bei später Stimulierung mit synthetischem Releasingfaktor zeigte für das LH eine Veränderung. Die Verlaufskurve glich nun der einer geschlechtsreifen Frau.

Durch die Medikation von Oestrogenen schien somit zunächst eine Beeinflussung der Gonadotropine insgesamt erreicht. Auffallend war jedoch, daß zu einem Zeitpunkt,

zu dem die Oestrogene nicht mehr im Blut nachweisbar waren, die Reaktion der Hypophyse noch verändert schien. Dies betraf nur isoliert die LH-Ausschüttung.

Man könnte zu interpretieren versuchen, ob der direkte Feedback-Mechanismus lediglich zwischen den Oestrogenen und der LH-Ausschüttung bestände und nur bei sehr hoher Dosierung die FSH-Ausschüttung mit beeinflußt würde.

Zum anderen wäre zu diskutieren, ob ein Überangebot des peripheren Hormons nicht nur im direkten Rückkopplungsmechanismus mit dem LH wirkt, sondern eine komplexere Reaktion der zentralen Hormone veranlaßt.

Von anderen Untersuchern wie FRANCHIMONT (19) wurde gezeigt, daß nach Gabe von Oestrogenen gleichzeitig ein Anstieg des Prolactins zu verzeichnen war. Auch SCHNEIDER (19a) hat in noch unveröffentlichten Untersuchungen erhöhte Prolactinwerte nach schon länger zurückliegenden Oestrogenmedikationen nachweisen können.

Dies gäbe einen Hinweis auf ein Zusammenspiel zwischen dem Oestrogen, dem Prolactin und dem luteinisierenden Hormon.

Hier war leider zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Bestimmung des Prolactins nicht möglich.

Aus den vorliegenden Ergebnissen kann jedoch geschlossen werden, daß die Injektion der peripheren Hormone soweit in den Feedback-Mechanismus der zentralen Hormone eingreift, daß eine nachwirkende Beeinflussung des hypothalamisch-hypophysären Kreislaufs resultiert.

Betrachtet man nun noch einmal die Stimulationskurve im einzelnen so fällt zum einen der verzögerte Verlauf auf, was die Insuffizienz der Peripherie bei der Postmenopausen-Frau widerzuspiegeln scheint. Das Maximum des Anstiegs lag hier zwischen 30 und 45 Minuten. HASHIMOTO et.al. hatte bei Postmenopausen-Frauen sogar eine Verzögerung des FSH-Gipfels auf 60 Minuten gefunden (20).

Unter Oestrogeneinfluß erfolgte eine überschießende Reaktion auf den Releasingfaktor. Dies korreliert mit den Ergebnissen von SCHALLY (2) und WEICK (47).

Zu dem Zeitpunkt, zu dem die Oestrogene sicher eliminiert waren, trat nun unerwartet eine Reaktion der Hypophyse auf, wie sie bei funktionierender Peripherie erwartet wird.

Eine Deutung dieser Befunde ist im Moment nicht möglich, jedoch bringt sie sicherlich neue Aspekte zur weiteren Abklärung des Zusammenspiels der peripheren und zentralen Hormone.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 5 Frauen untersucht, die mindestens 9 Jahre nach der Menopause waren. Bei allen zeigte die Belastung mit synthetischem Releasingfaktor von LH eine eindeutige Reaktion, die Frauen nach der Menopause gleichzusetzen war.

Verabreichte man nun diesen Frauen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen 5 mg Oestradiolbenzoat i.m., so konnte man zunächst ein Absinken der Gonadotropine insgesamt beobachten. Es war jedoch festzustellen, daß das FSH nach kurzer Zeit wieder auf Werte anstieg, die einer Menopausensituation entsprachen. Unerwartet war die Reaktion des LH. Hier war ein kontinuierliches Absinken zu verzeichnen bis zu Werten die einer geschlechtsreifen Frau entsprachen. Waren beide Gonadotropine erniedrigt, erfolgte die Reaktion auf den Releasingfaktor überschießend und verzögert. In einem Fall schien während zwei Stunden das Maximum der Gonadotropinausschüttung noch nicht erfaßt. Wurde nun dagegen zu einem späteren Zeitpunkt mit dem Releasinghormon stimuliert, zeigte die Hypophyse eine für die geschlechtsreife Frau typische Reaktion. Der Anstieg erschien nicht überschießend, der Abfall war deutlich innerhalb der zwei Stunden.

Nachdem aufgrund neuerer Erkenntnisse nicht sicher ist, ob es einen Gonadotropin-Releasingfaktor sowohl für LH als auch für FSH gibt, müßten weitere Untersuchungen die Zusammenhänge zwischen peripheren und zentralen Hormonen, hier Oestrogen und luteininisierendes Hormon, beleuchten. In dem Zusammenhang wäre das Prolactin sicherlich als ein nicht zu vernachlässigender Aspekt

zu beachten.

Die geringe Anzahl dieser Untersuchungen erlaubt keine echten Rückschlüsse auf Zusammenhänge und Feedback-Mechanismen. Sie sollte lediglich als Anstoß für weitere Untersuchungen gesehen werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) ANTUNEZ-RODRIGUEZ, J. and S.M. Mc CANN:
Effect of suprachiasmatic lesions on the regulation of luteinizing hormone secretion in the female rat.
Endocrinol. 81 (1967), 666.
- 2.) ARIMURA, A. and A.V. SCHALLY:
Augmentation of pituitary responsiveness to LH-releasing-hormone (LH-RH) by estrogen.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 136 (1971), 290.
- 3.) BOGDANOVE, E.M.:
Direct gonad-pituitary feedback: An analysis of effects of intracranial estrogenic depots on gonadotrophin secretion.
Endocrinol. 73 (1963), 696.
- 4.) BUCHHOLZ, R.:
Untersuchungen über die Beeinflussung der Gonadotropinausscheidung beim Menschen durch Keimdrüsenhormone.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2 (1959), 851.
- 5.) BUCHHOLZ, R., M. NOCKE and W.D. NOCKE:
The influence of gestagens on the urinary excretion of pituitary gonadotropins, estrogens and pregnadiol in women in the postmenopause and during the menstrual cycle.
Int. J. Fert. 9 (1964), 231.
- 6.) CZYGAN, J.-P. and W. REICH:
The early feedback action of various steroids on the FSH and LH secretion.
Acta Endocrinol.(Copenhagen) Suppl. 155 (1971), 39.
- 7.) CZYGAN, J.-P.:
Different feedback action on oestrogens in pre- and postmenopausal women.
Acta Endocrinol.(Copenhagen) Supp. 159 (1972), 108.
- 8.) CZYGAN, J.-P. and W. REICH:
Der acute Rückkopplungseffekt exogen zugeführter Östrogene auf die Serumgonadotropinspiegel in der Prä- und Postmenopause.
Arch.Gynäk. 215 (1973), 17-38.

- 9.) DAVIDSON, J.M. and C.H. SAWYER:
Evidence for an hypothalamic focus of inhibition of gonadotropin by androgen in the male.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 107 (1961), 4.
- 10.) DAVIDSON, J.M. and C.H. SAWYER:
Effects of localized intracerebral implantation of oestrogen on reproductive function in the female rabbit.
Acta Endocrinol. (CPHN) 37 (1961), 385.
- 11.) FAIMAN, C. and R.J. RYAN:
Radioimmunoassay of human follicle-stimulating hormone.
J.clin. Endocrinol. 27 (1967), 447.
- 12.) FAURE, J., D. VINCENT and C. BENSCH:
Couple habemulo-epiphysaire et régulation hypothalamique de la fonction gonadotrope chez le lapin femelle adult.
C.R. Soc. Biol. 160 (1966), 1557.
- 13.) FEVOLD, H.L., F.L. HISAW and R.O. GREEP:
Comperative action of gonad-stimulating hormones on ovaries of rats.
Endocrinol. 21 (1937), 343.
- 14.) FLEISCHER, N. and R. GUILLEMIN:
Clinical applications of hypothalamic-releasing factors.
Advances Internal Medicine New-York 18 (1972), 303-323.
- 15.) FLERKO, B. and J. SZENTAGOTHAÏ:
Oestrogen sensitive nervous structures in the hypothalamus.
Acta Endocrinol. (Copenhagen) 26 (1957), 121.
- 16.) FRANCHIMONT, P.:
Dosage radioimmunologique de l'hormone folliculo-stimulante et luteinisante.
Proc. int. Soc. Endocrinol. January 1966.

- 17.) FRANCHIMONT, P.:
Gonadotropin-Sekretion beim Menschen.
Münch. Med. Wochenschr. 112 (1970), 2303.
- 18.) FRANCHIMONT, P.:
Radioimmunologische Bestimmung von follikel-
stimulierendem Hormon (FSH) und luteinisie-
rendem Hormon (LH) im Serum.
In: Breuer, H., D. Hamel und H.L. Krus-
kemper (Hrg.) Methoden der Hormonbestimmung.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1975, 32-42.
- 19.) FRANCHIMONT, P.:
Concluding review.
In: Some Aspects of Hypothalamic Regulation
of Endocrine Functions.
Symposium Hotel Schloß Laudon, Vienna
June 3rd - 6th 1973.
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart-New York.
- 19a) SCHNEIDER, H.P.G. (Münster): Persönliche Mitteilung an
H. Becker.
- 20.) HASHIMOTO, T., MIYAI, K., IZUMI, K. and Y. KUMAHARA:
Gonadotropin response to synthetic LH-RH in
normal subjects: Correlation between LH
and FSH.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37 (1973), 910.
- 21.) HARRIS, G.W.:
Neural Control of the pituitary gland.
Arnold, London 1955.
- 22.) HOHLWEG, W. und K. JUNKMANN:
Die hormonal-nervöse Regulierung der Funktion
des Hypophysenvorderlappens.
Klin. Wochenschr. 11 (1932), 321.
- 23.) HOHLWEG, W.:
Veränderungen des Hypophysenvorderlappens und
des Ovariums nach Behandlung mit hohen Dosen
von Follikelhormon.
Klin. Wochenschr. 13 (1934), 92.

- 24.) KANEMATSU, S. and C.H. SAWYER:
Effects of intrahypothalamic and intrahypophyseal estrogen implants on pituitary prolactin and lactation in the rabbit.
Endocrinol. 72 (1963), 243.
- 25.) KANEMATSU, S. and C.H. SAWYER:
Effects of hypothalamic and hypophyseal estrogen implants on pituitary gonadotrophic cells in ovariectomized rabbits.
Endocrinol. 73 (1963), 687.
- 26.) KAUFMANN, C.:
Die Behandlung der Amenorrhoe mit hohen Dosen der Ovarialhormone.
Klin. Wochenschr. 12 (1933), 1557.
- 27.) KNIEWALD, Z., R. MASSA, M. MOTTA and L. MARTINI:
Feedback mechanisms and the control of the hypothalamohypophyseal complex.
Forum in Medical Sciences. Los Angeles (1972), 15, 289-299.
- 28.) LISK, R.D.: Estrogen-sensitive centers in the hypothalamus of the rat.
J. Exp. Zool. 145 (1960), 147.
- 29.) LISK, R.D.: Diencephalic placement of estradiol and sexual receptivity in the female rat.
American J. of Physiol. 203 (1962), 493.
- 30.) LISK, R.D.: Testosterone-sensitive centers in the hypothalamus of the rat.
Acta Endocrinol. (Copenhagen) 41 (1962), 193.
- 31.) LISK, R.D.: Neural localization for androgen activation on copulatory behavior in the male rat.
Endocrinol. 80 (1967), 754.
- 32.) LISK, R.D. and M. NEWLON:
Estradiol: evidence for its effects on the hypothalamic neurons.
Science 139 (1963), 222.

- 33.) MEYER, R.R., S.L. LEONHARD, F.L. HISAW and S.J. MARTIN:
Influence of oestrin on gonad-stimulating complex of anterior pituitary of castrated male and female rats.
Endocrinol. 16 (1932), 655.
- 34.) MIDGLEY, R.A.:
Radioimmunoassay: A method for human chorionic gonadotropin and human luteinizing hormone.
Endocrinol. 79 (1966), 10.
- 35.) MIDGLEY, R.A.:
Radioimmunoassay for human follicle-stimulating hormone.
J. of Clinical Endocrinol. 27 (1967), 295.
- 36.) MOORE, C.R. and D. PRICE:
Gonad hormone functions and reciprocal influence between gonads and hypophysis with its bearing on problem of sex hormone antagonism.
Am. J. Anat. 50 (1932), 13.
- 37.) MOTTA, M., F. FRACHINI, G. GIULIANI and L. MARTINI:
The central nervous system, estrogen and puberty.
Endocrinol. 83 (1968), 1101.
- 38.) NILLIUS, S.Z. and L. WIDE:
Effects of oestrogen on serum levels of LH and FSH.
Acta Endocrinol.(CPHN) 65 (1970), 583.
- 39.) NOCKE, W. and F. LEYENDECKER:
Neue Erkenntnisse über die endokrine Physiologie des menstruellen Cyclus.
Gynäkol. 5 (1972), 39.
- 40.) ODELL, W.D., G.T. ROSS and F.L. RAYFORD:
Radioimmunoassay for luteinizing hormone in human plasma or serum: Physiological studies.
J.Clin.Invest. 46 (1967), 248.
- 41.) PALKA, Y.S., V.D. RAMIREZ and C.H. SAWYER:
Distribution and biological effects of Tri-
tiated estradiol implanted in the hypothalamo-hypophyseal region on the female rats.
Endocrinol. 78 (1966), 487.

- 42.) RAMIREZ, V.D. and S.M. MC CANN:
Fluctuations in the plasma luteinizing hormone concentrations during the estrous cycle of the rat.
Endocrinol. 74 (1964), 814.
- 43.) REEVES, J.J., A. ARIMURA and A.V. SCHALLY:
Changes in pituitary responsiveness to luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in anestrus ewes pretreated with estradiol benzoate.
Biol. Reprod. 4 (1971), 88.
- 44.) SAXENA, B.B., H. DENVER, H.M. GANDY and R.E. PETERSEN:
Radioimmunoassay of human follicle-stimulating and luteinizing hormones in plasma.
J. clin. Endocrin. 28 (1968), 519.
- 45.) TSAI, C.C. and S.S.C. YEN:
Acute effects of intravenous infusion of 17-beta-estradiol on gonadotropin release pre- and postmenopausal women.
J. clin. Endocrin. 32 (1971), 766.
- 46.) VANDE WIELE, R.L., J. BOGUMIL, DYRENFURTH, M. FERIN, R. JEWELWICZ, M. WARREN, T. RIZKALLAH and G. MIKHAIL:
Mechanisms regulating the menstrual cycle in women.
Recent Progr. Hormone Res. 26 (1970), 63.
- 47.) WEICK, R.F., E.R. SMITH, R. DOMINGUEZ, A.P.S. DHARIWAL and J.M. DAVIDSON:
Mechanism of stimulatory feedback effect of estradiol benzoate on the pituitary.
Endocrinol. 88 (1971), 293.
- 48.) YEN, S.S.C., O. LLERENA, B. LITELL and O.H. PEARSON:
Disappearance rates of endogenous luteinizing hormone and chorionic gonadotropin in man.
J. clin. Endocr. 28 (1968), 1763.

LEBENS LAUF

Elke W o p f n e r , geb. Claußen, geb. am 4.12.1941 in
Sichelberg/Ostpreußen.

Eltern: Amtmann Arthur Claußen und Dolly Claußen geb. Wissner.

Ausbildung: 1947 - 1962 Schulbesuch. Abschluß mit der Reife-
prüfung vom 23.2.1962 am Gymnasium in Sylt.

1962 - 1969 Studium der Humanmedizin in Erlangen, Freiburg
und Wien.

Staatsexamen Sommer 1969 Universität Erlangen-Nürnberg.

Medizinalassistentenzeit 1970 - 1971 an Berliner Kliniken.

Approbation: Juli 1971.

Seit August 1971 Verwalterin des Dienstes eines Wissen-
schaftlichen Assistenten an der Frauenklinik der Universität
Erlangen-Nürnberg.

Buchdruckerei Ludwig Müller - 852 Erlangen, Fahrstraße 5